



HET ZIT 'M IN HET BLOED

RUUD DELWEL

HET ZIT 'M IN HET BLOED

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-90-779-0682-8

© Ruud Delwel, oratiereeks Erasmus MC
25 november 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

HET ZIT 'M IN HET BLOED

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid
van het aanvaarden van het ambt
van bijzonder hoogleraar met als leeropdracht
Moleculaire leukemogenese,
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 25 november 2010

door

RUUD DELWEL

Mijnheer de Rector, geachte toehoorders,

“Moleculaire Leukemogenese”, een nieuwe leerstoel om het onderzoek naar moleculaire mechanismen bij de ontwikkeling van leukemie verder te stimuleren. De noodzaak van goed onderwijs hierbij wil ik een belangrijke plaats geven.

Les krijgen

September 1975. Klas vijf VWO, op een school in Kralingen (Figuur 1). Een geweldige school. Een prachtige klas. Iedere dag feest. Ik kan het weten, want ik zat zelf in die klas. De meesten deden klas 5 voor de tweede keer. Ook dat kan ik me nog goed herinneren, want ik was zelf één van de gedoubleerden.

Van alle vakken was het vak Natuurkunde het meest bijzonder. In negatieve zin dan wel te verstaan. Natuurkunde was saai. Gewoon niet leuk. Veel formules (Figuur 1) en waarom moest je die kennen? Toch waren de lessen één groot feest. Dat kwam niet door het vak, maar door onze eigen inbreng (Figuur 1). De natuurkundeleraren dachten daar anders over. In het jaar ervoor hadden we, niet overdreven, drie natuurkundeleraren langs zien komen en weer zien vertrekken.



$$\begin{aligned}
 D &= \frac{1}{c} \frac{dP}{dt} = \frac{1}{c} \frac{dP}{dP} \\
 D^2 &= \frac{1}{P^2} \frac{P_0 - P}{P} \sim \frac{1}{P^2} \quad (1a) \\
 D^2 &= \frac{K_0}{3} \frac{P_0 - P}{P} \sim \frac{1}{P} \quad (2a) \\
 D^3 &\sim 10^{-23} \\
 c &\sim 10^{-26} \\
 P &\sim 10^8 \text{ L.J.} \\
 t &\sim 10^{10} (10^{11})^4
 \end{aligned}$$



Figuur 1: De natuurkunde lessen op een school in Kralingen, Rotterdam

Daar zaten we dan: nieuw schooljaar, nieuwe natuurkundeleraar, nieuwe kansen, nieuw slachtoffer. Dat dachten we eigenlijk niet eens, maar het zat gewoon in ons systeem gebakken. Het ging anders. Er stond een jonge man voor de klas. Hij was maar 7 à 8 jaar ouder dan wij. We noemden hem bij z'n voornaam. We noemden hem ook gekscherend "meester". "Meester, ik moet plassen. Meester, hij kijkt af." Dat vonden wij humor. Hij raakte er niet door van de leg. Hij bleek een natuurlijk overwicht te hebben. Zijn lessen waren prikkelend. We werden geboeid door het vak. Natuurkunde bleek wel een mooi vak en de formules waren wel interessant. Drieën, vieren en vijven werden zevens, achten en negens. We zagen uit naar zijn lessen. Je ging naar Aardrijkskunde, Biologie, Wiskunde, Engels, Nederlands of je ging... naar "de meester". Hij was Natuurkunde. Hij wist latente interesse bij ons aan te wakkeren. We hadden latent talent.

Ik heb maar één jaar les van deze onderwijzer gehad, maar hij is mij altijd bijgebleven. Dit schooljaar betekende een ommekeer voor mij. Velen, waaronder ikzelf, hebben het landelijk eindexamen voor het vak Natuurkunde gemakkelijk gehaald.

Eén belangrijke eigenschap van deze leraar heb ik nog niet genoemd. Hij was oprecht geïnteresseerd in zijn studenten. Hij kende ze. 32 jaar en een paar duizend leerlingen later kwam ik hem weer tegen. Eigenlijk kwam hij mij tegen. Hij merkte mij op. Hij wist nog precies wie ik was en noemde me bij mijn naam. Natuurkunde, lesgeven en jonge mensen boeien voor zijn vak: "*Het zat 'm in het bloed.*"

Onderzoek aan leukemie

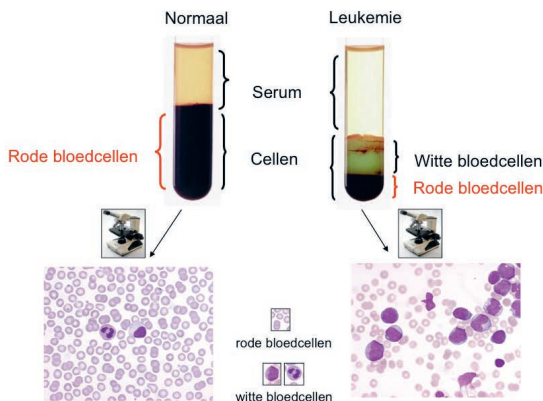
De ontmoeting met mijn oude natuurkundeleraar drie jaar geleden had een bijzondere oorzaak. Hij was opgenomen in het ErasmusMC, Daniel den Hoed. Hij had leukemie. Acute myeloïde leukemie. Dit is een relatief zeldzame maar agressieve ziekte die per jaar enkele honderden volwassenen in Nederland treft. Bijzonder, het is de ziekte waaraan ik in de afgelopen ruim 27 jaar, samen met vele collega's van de afdeling Hematologie aan het ErasmusMC, onderzoek heb verricht. Het is de ziekte waar het vandaag over gaat. De "meester" had leukemie: "*Het zat 'm in het bloed*".

Als je onderzoek doet aan kanker, word je regelmatig geconfronteerd met vragen van familie, vrienden of kennissen over de ziekte. Ik wil vandaag van de gelegenheid gebruik maken om op de meest gestelde vragen in te gaan. Ik zal me daarbij beperken tot acute myeloïde leukemie. Ik noem het voor het gemak leukemie.

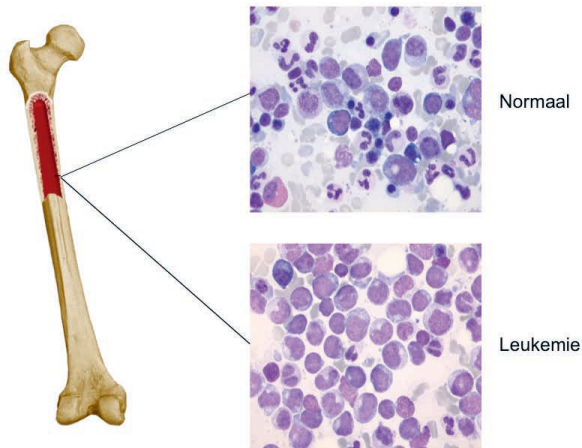
Vraag 1: Hoe weet je dat je het hebt?

"Hoe weet je dat je het hebt?", werd mij laatst gevraagd. Bij mijn leraar werd de leukemie toevallig geconstateerd. Dat was bij een routineonderzoek. Hij voelde zich niet ziek. Dit gaat meestal anders. Leukemie gaat meestal gepaard met een combinatie van klachten: vermoeidheid, blauwe plekken en bloedingen en ook vaak infecties. Laat ik duidelijk zijn, deze klachten betekenen niet dat iemand leukemie heeft. Leukemie is zeldzaam. Maar, het moet wel onderzocht worden.

Hoe gaat zo'n onderzoek in z'n werk? Twee buisjes bloed (Figuur 2). De één afgenomen bij een gezond persoon, de ander bij iemand met leukemie. Als je een buisje bloed laat staan, gebeurt er iets dat we allemaal kennen van karnemelk als je het lang laat staan: twee lagen. Dit proces kan je versnellen door de buisjes hard af te draaien in een centrifuge (Figuur 2; boven).



Figuur 2: Twee buisjes bloed



Figuur 3: Beenmerg door een microscoop bekeken

Bloed bestaat uit bloedcellen en serum. Serum is de vloeistof waardoor bloedcellen overall in het lichaam terecht komen. Gezonde mensen hebben veel rode bloedcellen. Ze zorgen voor de rode kleur van bloed en zijn belangrijk voor zuurstoftransport en dus voor onze energievoorziening. De patiënt met leukemie heeft weinig rode bloedcellen. Dit verklaart de vermoeidheid.

Gezonde mensen hebben minder witte dan rode bloedcellen. Ze zijn bijna niet te zien in het buisje. Leukemiepatiënten hebben juist heel veel witte bloedcellen. Ze vormen een witte laag. Dit is de leukemie, de bloedkanker. Het woord leukemie komt uit het Grieks en betekent letterlijk: wit bloed.

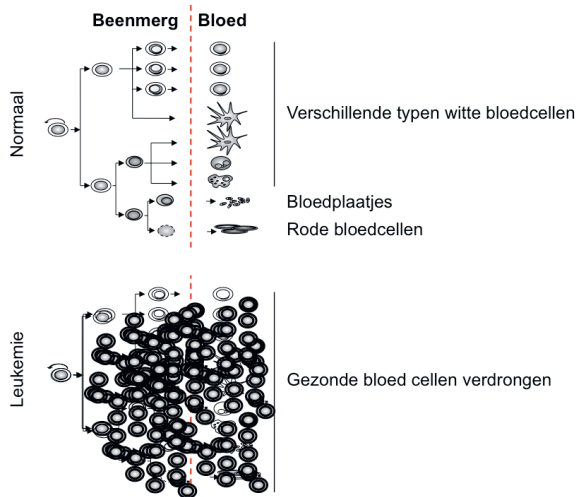
Voor goed onderzoek moet het bloed ook door een microscoop worden bekeken (Figuur 2; onder). De cellen moeten worden gekleurd voordat we ze kunnen herkennen. De paarsblauw gekleurde cellen zijn de witte bloedcellen. Witte bloedcellen zijn de opruimers in ons lichaam. We hebben ze nodig om infecties tegen te gaan. Bij een patiënt met leukemie zien we veel meer witte bloedcellen dan bij een gezond persoon. De witte cellen bij een patiënt met leukemie zien er anders uit. Dit zijn de zieke witte bloedcellen; ze zijn geblokkeerd in hun ontwikkeling en kunnen niet functioneren als normale witte bloedcellen. Daarom hebben patiënten met leukemie vaak infecties.

Vraag 2: Hoe ontstaat leukemie?

Om de vraag te beantwoorden hoe leukemie ontstaat, zal ik eerst moeten uitleggen hoe en waar bloedcellen in een gezond persoon worden gemaakt.

Het beenmerg, het binnenste van onze botten (Figuur 3). We weten allemaal dat we het hebben, maar dient het ergens voor? Beenmerg is een orgaan, net als een lever, een nier of het hart dat is. Zonder beenmerg kunnen wij niet bestaan. Het is de plaats waar onze bloedcellen worden gemaakt. Net zoals bij bloed, kunnen we beenmergcellen door een microscoop bekijken. In het beenmerg van een gezond persoon zijn heel veel verschillende cellen aanwezig (Figuur 3). Dit zijn bloedcellen in de maak; het worden rijpe bloedcellen. Het beenmerg van een persoon met leukemie ziet er heel anders uit. Het geeft een eentonig beeld van allemaal dezelfde cellen, de niet-ontwikkelde, zieke, witte bloedcellen (Figuur 3). Wat is hier gebeurd? Dat is het beste uit te leggen aan de hand van een schema.

In gezond beenmerg bevinden zich onrijpe bloedvormende cellen: stamcellen (Figuur 4; boven). Ze kunnen zich onder invloed van signalen vanuit het beenmerg vermenigvuldigen en uitrijpen tot functionele bloedcellen. Dit verklaart het bonte beeld van veel verschillende cellen die te zien zijn door de microscoop. Rijpe cellen die zijn klaargestoomd om hun werk in het lichaam te verrichten worden het bloed ingestuurd. Dit zijn 1) cellen die zuurstof transporteren: de rode bloedcellen, 2) bloedplaatjes: die zorgen voor bloedstolling door een korstje te maken als we een wondje hebben en 3) cellen die infecties tegengaan: de verschillende typen witte bloedcellen. Per dag worden miljarden nieuwe bloedcellen gemaakt en er worden er evenzoveel opgeruimd.



Figuur 4: Schematisch overzicht van bloedcelvorming

Jonge cellen vervangen de oude cellen die hun werk hebben gedaan. In een gezond persoon is er dus een balans tussen aanmaak en afbraak van bloedcellen.

Bij leukemie gebeurt er iets heel bijzonders. Een onrijpe cel ontspoord en reageert niet meer op de instructies vanuit het beenmerg. De cel gaat zijn eigen gang, ontwikkelt zich niet meer tot een rijpe cel maar blijft zich wel vermenigvuldigen en neemt bezit van het beenmerg en het bloed (Figuur 4; onder). De balans is volledig verstoord. Gezonde cellen worden verdrongen waardoor belangrijke functies verdwijnen. Dit verklaart waarom bij leukemie vaak bloedarmoede, infecties, blauwe plekken en bloedingen worden waargenomen.

Leukemie is een kwaadaardige ziekte en moet met zwaar geschut worden aangepakt.

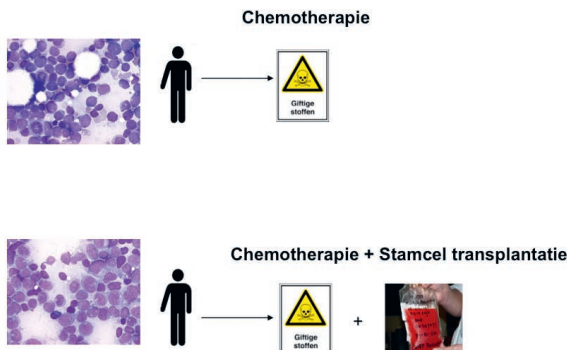
Vraag 3: Hebben ze al wat gevonden tegen kanker?

Hebben ze al wat gevonden tegen kanker? Welke kankeronderzoeker heeft deze vraag niet voor zijn kiezen gehad? De ene kanker is de andere niet. Kanker kan ontstaan in ieder orgaan. Daarom kennen we bijvoorbeeld borstkanker, huidkanker, leverkanker, longkanker en dus ook bloedkanker: leukemie. De ene kanker is kwaadaardiger dan de andere. Sommige vormen van kanker kan je weghalen door te opereren. Dat kan bij leukemie niet. Leukemie zit in je beenmerg en in je bloed. Het zit in je hele lichaam en moet dus anders worden aangepakt. Leukemie is ernstig en om het goed te behandelen moet je letterlijk en figuurlijk tot op het bot gaan.

Behandeling van patiënten met leukemie is complex. Dat blijkt wel, want professor Jan Cornelissen had er in 2006 bij zijn aanvaarding van de leerstoel "hematopoëtische stamceltransplantatie" de volle 45 minuten voor nodig. Ik zal niet in detail gaan. Voor vandaag is het voldoende om de twee belangrijkste strategieën te bespreken.

Alle patiënten krijgen chemotherapie: Giftige stoffen die de leukemiecellen doden worden via een infuus aan patiënten gegeven. Deze behandeling is in principe ook dodelijk voor gezonde cellen. Maar het is mogelijk om de behandeling zo uit te kienen, dat er voldoende gezonde stamcellen in het beenmerg overblijven om de normale bloedcelvorming weer op gang te helpen. Een deel van de leukemiepatiënten krijgt alleen chemotherapie (Figuur 5).

Bij een ander deel van de patiënten wordt de therapie zo drastisch uitgevoerd dat stamcellen uit het beenmerg van een donor nodig zijn om de bloedcelvorming weer op gang te helpen. Patiënten krijgen na de chemotherapie een zogenaamde stamceltransplantatie (Figuur 5). Bloedvormende stamcellen uit het beenmerg van een donor worden via een infuus bij de patiënt ingebracht. De donorstamcellen vinden hun weg naar het beenmerg via de bloedbaan en zullen zich daar nestelen om vervolgens gezonde bloedcellen aan te maken.



Figuur 5: De twee voornaamste behandelingsvormen bij leukemie

Beide behandelingsmethoden kennen voor- en nadelen. Er zijn nog andere methoden van behandeling, maar daar ga ik hier vandaag niets over zeggen. Mocht u toch meer willen weten over dit onderwerp dan raad ik u aan om de oratie “Abstract en concreet” van professor Jan Cornelissen te lezen.

Hoe weten wij of een patiënt wel of geen stamceltransplantaat van een donor nodig heeft na de chemotherapie? Ik ga het u zo uitleggen. Maar eerst even dit:

Minder dan 40 jaar geleden stierf bijna iedereen met leukemie aan de gevolgen van deze ziekte. Bij patiënten onder de 65 jaar ligt het genezingspercentage nu zo rond de 40-50%. Wetenschappelijk onderzoek is hierbij heel belangrijk geweest. Het leeuwendeel van dit onderzoek is mogelijk gemaakt door de onafgebroken steun van de Nederlandse Kanker Stichting; het Koningin Wilhelmina Fonds. Geen andere organisatie in Nederland verdient zoveel lof voor de steun die zij geven aan het wetenschappelijk onderzoek naar kanker in ons land.

Stamceltransplantatie is niet meer weg te denken bij de behandeling van leukemie en werd al in de 60 en 70-er jaren van de vorige eeuw ontwikkeld. Professor Dik van Bekkum is één van de pioniers geweest bij de ontwikkeling van stamceltransplantatie in de wereld. Begin jaren 80 was het in het bijzonder professor Bob Löwenberg die in Nederland stamceltransplantatie bij patiënten met leukemie op de kaart zette.

Vraag 4: Is leukemie erfelijk?

De vraag of kanker erfelijk is houdt veel mensen bezig. Kanker kan soms erfelijk zijn. De meeste vormen van kanker zijn dat echter niet. Leukemie ook niet. Toch heeft

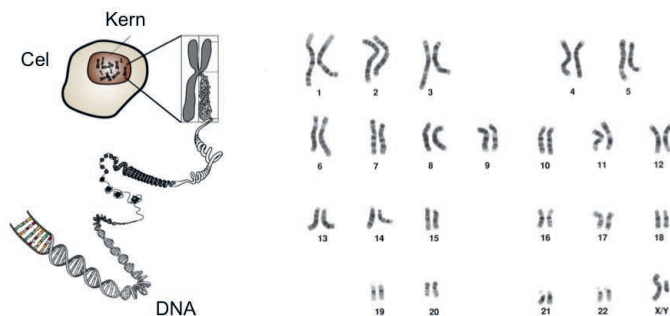
kanker en dus ook leukemie met DNA en chromosomen te maken. Hierover ontstaat vaak verwarring. Hoe komt dat?

Onze erfelijke informatie ligt opgeslagen in het DNA, ingepakt in 2 x 23 chromosomen, in de kern van al onze cellen (Figuur 6). Deze chromosomen kunnen door een microscoop bekeken en gerangschikt worden. Ieder chromosoom heeft een uniek nummer.

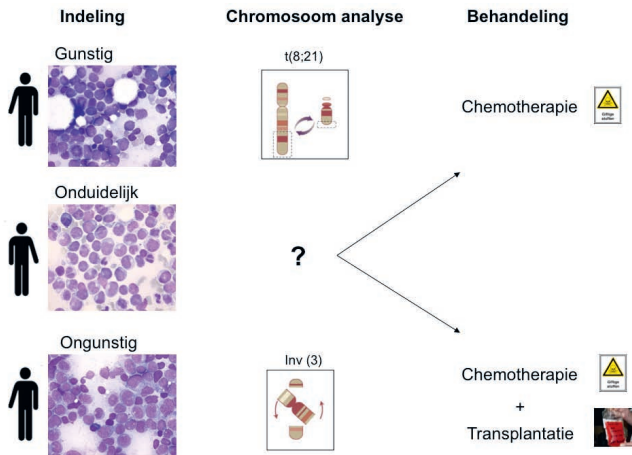
Bij ongeveer de helft van de patiënten met leukemie worden fouten gevonden in chromosomen; bijvoorbeeld een breuk, een chromosoom te veel of één te weinig. Deze afwijkingen worden alleen in de leukemiecellen gevonden en niet in de gezonde cellen van een leukemiepatiënt. Chromosoomfouten zijn ooit ontstaan in die éne ontspoorde cel in het beenmerg, waar ik het eerder over had. Het is dus ook niet overerfbaar. Het chromosoomonderzoek op onze universiteit wordt uitgevoerd door Dr. Berna Beverloo en haar medewerkers en is uitermate belangrijk bij de beoordeling van leukemie.

Patiënten met leukemie worden al jarenlang grofweg ingedeeld in drie groepen. Mijn collega, professor Ivo Touw, typeerde deze drie groepen in zijn oratie “Van het rechte pad” heel illustratief als “the Good, the Bad and the Ugly”. Hij gaf hiermee aan dat er een verschil is in kwaadaardigheid bij leukemieën. Er is in de afgelopen tien jaar niet veel veranderd, behalve dan dat we deze groepen nauwkeuriger kunnen indelen. Verschillen in chromosoomafwijkingen vertellen ons iets over de kwaadaardigheid. Sommige chromosoomafwijkingen voorspellen een gunstig vooruitzicht, andere juist niet. Ik geef u twee voorbeelden.

Breuken in de chromosomen 8 en 21, waarbij een deel van 8 naar 21 verhuist en andersom, noemen we translocatie t(8;21). Deze afwijking komt voor bij ongeveer 7% van de patiënten met leukemie. Deze patiënten hebben een relatief gunstig vooruitzicht



Figuur 6: In iedere menselijke cel bevinden zich 2 x 23 chromosomen



Figuur 7: Patiënten zonder herkenbare chromosoom afwijking vormen de groep “Onduidelijk”

om te genezen en krijgen alleen chemotherapie (Figuur 7). Een stamceltransplantatie is bij hen niet nodig.

Een breuk in chromosoom 3 wordt gevonden bij ongeveer 2% van de leukemiepatiënten. Deze afwijking voorspelt niet veel goeds. Deze patiënten moeten een chemotherapie én een donor stamceltransplantatie ondergaan (Figuur 7). Ook bij een aantal leukemiesubtypen met andere chromosoomafwijkingen weten we inmiddels welke behandelingsmethode het beste werkt.

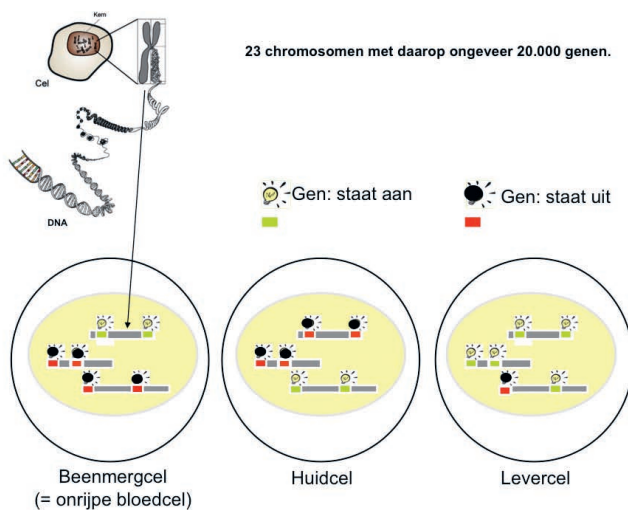
De groep die mijn collega Touw met “Bad” duidde, is eigenlijk de groep “onduidelijk”. Bij de meeste van deze patiënten worden geen chromosoomafwijkingen gevonden. Wij weten inmiddels dat hier subtiele fouten in het DNA zijn opgetreden. Om die op te sporen zijn technieken op moleculair niveau ontwikkeld. Ik ga één voorbeeld bespreken. Het is daarvoor belangrijk dat ik uitleg wat er mis is bij leukemiepatiënten met een breuk in chromosoom 3.

Maar even eerst dit:

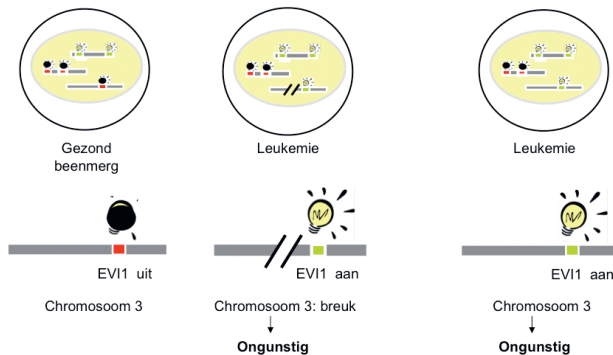
Zoals ik al heb gezegd, hebben cellen 2 x 23 chromosomen. Hierop bevinden zich ongeveer 20.000 genen. Alle cellen in ons lichaam hebben hetzelfde DNA met dezelfde genen. Genen kunnen “aan” of “uit” staan (Figuur 8). Ze vertegenwoordigen functies in een cel. Het zijn de combinaties van genen die “aan” of “uit” staan die het celtype bepalen, bijvoorbeeld een onrijpe beenmergcel, een levercel of een huidcel.

Terug naar leukemie. Een breuk in een chromosoom vindt altijd plaats bij een gen. Op chromosoom 3 ligt een gen dat heet EVI1. Gewoon een naam. Dit gen is in gezonde beenmergcellen **uitgeschakeld** (Figuur 9; links). Er is geen expressie. Bij leukemie is chromosoom 3 soms op deze plek gebroken. Het gevolg van deze breuk is dat het gen EVI1 wordt **aangeschakeld** (Figuur 9; midden). Dit is een hele belangrijke verandering. Het leidt tot leukemie. In ons laboratorium hebben we een test ontwikkeld om op moleculair niveau de expressie van EVI1 te meten. We kunnen nu dus heel snel en gemakkelijk onderzoeken of EVI1 in leukemiecellen “aan” of “uit” staat. Dit hebben we gedaan bij honderden patiënten uit de groep “onduidelijk”. Bij ongeveer 10% van deze groep stond EVI1 aan (Figuur 9; rechts). Waarom EVI1 is aangeschakeld in deze patiënten weten we niet. Belangrijk, we weten nu zeker dat deze patiënten, behalve chemotherapie, een stamceltransplantatie nodig hebben. Deze patiëntengroep kon voorheen niet herkend worden. De EVI1 test wordt nu standaard uitgevoerd in de meeste centra in Nederland en België.

Dit was één voorbeeld. Er zijn ondertussen nog andere subtiele afwijkingen in genen gevonden in de patiëntengroep “onduidelijk”. Bij 8% van de patiënten uit deze groep werd een fout gevonden in een gen op chromosoom 19. Dit gen heet CEBPA. Deze patiënten hebben juist een gunstig vooruitzicht en hebben geen transplantatie nodig.



Figuur 8: Verschillen in celtypen worden bepaald door combinaties van genen die aan of uit staan



Figuur 9: Leukemie met EVI1 expressie is ongunstig

Er wordt continu gezocht naar afwijkingen in genen, die ons kunnen helpen bij het verder indelen van de patiënten met leukemie waarvoor het op dit moment nog steeds niet duidelijk is welke van de twee behandelingsmethoden het beste is. Wordt vervolgd, dus.

Vraag 5: Dan ben je nu toch uitonderzocht?

Als je dat dan weet, dan ben je toch klaar? Dan ben je toch uitonderzocht? Deze vragen zijn mij geregeld gesteld door mijn zwager. Ik ga het hem nog één keer uitleggen. Voor een onderzoeker begint het nu pas echt. Een wetenschapper wil begrijpen. *Dat zit 'm in het bloed.*

Een vraag die leukemieonderzoekers bezighoudt is: Waarom kan een onrijpe beenmergcel met een bepaald gendefect, dus een leukemiecél, zich niet meer ontwikkelen tot een functionele bloedcel, maar wel vermenigvuldigen? Het algemene idee achter deze vraag is eigenlijk heel eenvoudig: Hoe beter we begrijpen wat er aan de hand is, hoe gericht en hopelijk effectiever we de ziekte kunnen bestrijden.

Ik neem leukemie met EVI1 weer als voorbeeld. Maar eerst dit:

Elk gen is eigenlijk een soort streepjescode die kan worden afgelezen. Elke streepjescode staat voor een eiwitmolecuul en daarmee voor een unieke functie. Eiwitmoleculen zijn de bouwstenen van onze cellen. Grofweg kunnen we dus zeggen dat 20.000 genen evenzoveel verschillende typen eiwitten vertegenwoordigen.

Het EVI1 gen codeert dus voor het EVI1 eiwit. EVI1 eiwit nestelt zich in de kern van de leukemiecél. Met behulp van een zogenaamde immunofluorescentietechniek kunnen

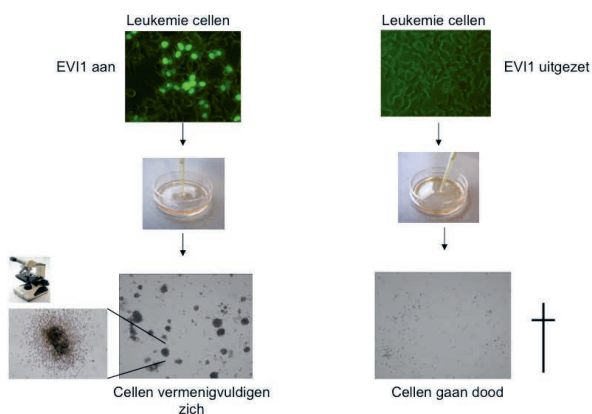
we dat waarnemen (Figuur 10; linksboven). We hebben het volgende experiment uitgevoerd om de rol van EVI1 in leukemiegroei te onderzoeken.

Met een zogenaamde “knock-down” techniek hebben we EVI1 uitgeschakeld in leukemiecellen met een breuk in chromosoom 3. Het eiwit was aantoonbaar niet meer in de cellen aanwezig (Figuur 10; rechtsboven). In een kweekbakje, waarmee we de vermenigvuldiging van de leukemiecellen kunnen nabootsen, hebben we onderzocht wat het effect hiervan was (Figuur 10; midden). We deden een opvallende waarneming. De leukemiecellen waarin EVI1 nog aanwezig was konden zich prima vermenigvuldigen in een kweekbakje. Eenmaal uitgeschakeld konden de cellen dat niet meer. Ze gingen dood (Figuur 10; onder).

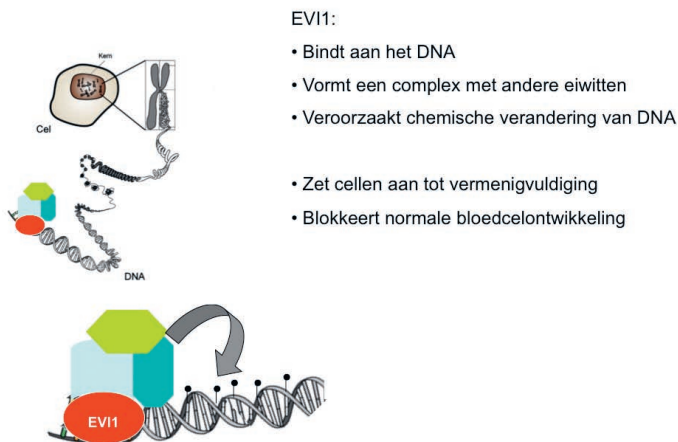
Je zou je kunnen voorstellen dat we dus de leukemiecellen specifiek kunnen aanvallen door ervoor te zorgen dat EVI1 wordt uitgeschakeld of door de functie van EVI1 eiwit in de cel te beïnvloeden. Wij hebben daarom in het laboratorium verder onderzocht wat EVI1 doet in de cel. We vonden het volgende (Figuur 11):

- EVI1 kan in de kern binden aan DNA.
- Het vormt daar een complex met andere eiwitten.
- Dit EVI1 complex is in staat de chemische structuur van het DNA te veranderen.

Het ziet er dus naar uit dat EVI1 op deze manier de leukemiecellen aanzet tot vermenigvuldiging en ervoor kan zorgen dat de cellen zich niet meer kunnen ontwikkelen tot functionele bloedcellen. Hoe dit precies in z'n werk gaat willen wij nader onderzoeken. We willen ook uitzoeken of we de functie van EVI1 kunnen beïnvloeden.



Figuur 10: Bij uitschakeling van EVI1 eiwit gaan leukemie cellen dood



Figuur 11: EVI1-eiwit in de leukemiecél

Een ideaal van veel leukemieonderzoekers is om voor iedere leukemievorm een specifieke behandeling te ontwikkelen op basis van de kennis opgedaan in het laboratorium. Dit idee wordt ondersteund door de bevindingen bij patiënten met chronische myeloïde leukemie en acute promyelocyttaire leukemie. Twee keer een mondvul, maar in feite twee leukemievormen, waarover ik het vandaag niet heb gehad. Patiënten met deze ziekten kunnen tegenwoordig heel effectief worden behandeld met zeer specifieke medicijnen die ontwikkeld zijn dankzij wetenschappelijk onderzoek volgens het principe dat ik zojuist heb geschetst. Maar, we moeten eerlijk zijn, er zijn ook voorbeelden waarbij deze benadering **nog niet** succesvol is geweest.

Tijdens de ledenwerfactie “Sta op tegen kanker”, voor het Koningin Wilhelmina Fonds op de Nederlandse televisie begin november 2010, werd de wens uitgesproken om door wetenschappelijk onderzoek kanker, en dus ook leukemie, binnen twee generaties tot een chronische ziekte te maken.

Over dit onderwerp kunnen we niet zorgvuldig genoeg zijn. Of het ons gaat lukken om voor iedere vorm van leukemie specifieke en effectieve medicijnen te maken en zo de ziekte te controleren, weten we niet. Maar het is de zoektocht naar mechanismen van ontsporing van beenmergcellen meer dan waard. De experimenten die wij tot nu toe met leukemiecellen met EVI1 in een kweekbakje hebben uitgevoerd zijn hoopgevend. Maar, een kweekbakje is nog geen beenmerg. Experimenten met proefdieren, muizen, zouden ons hier verder kunnen helpen.

Vraag 6: Een muis is toch geen mens?

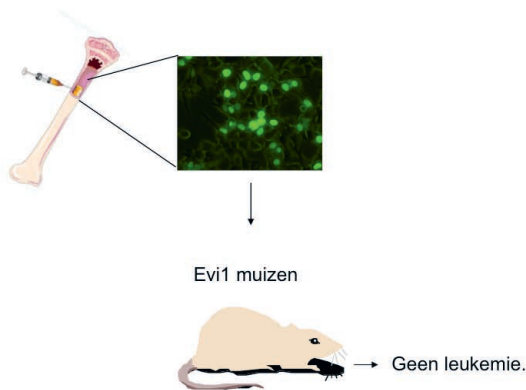
Een muis is toch geen mens? Neen, dat is waar. Maar toch! (Figuur 12). Het bouwplan van ieder zoogdier, dus ook dat van een muis, is bijna identiek aan dat van een mens. In dit bouwplan hebben dezelfde organen dezelfde functies en liggen ze op dezelfde plaats in het lichaam. Bloedcellen worden ook bij een muis in het beenmerg gevormd. Het DNA van een muis lijkt verder verrassend veel op dat van een mens. Bijna alle menselijke genen komen ook voor bij een muis en vertegenwoordigen daar meestal dezelfde functies.

Muizen kunnen ook leukemie krijgen. EVI1 werd in 1988 ontdekt bij muizen met leukemie. Pas een paar jaar later werd EVI1 in de mens gevonden bij leukemie met een chromosoom 3 breuk. Dit is niet het enige voorbeeld. Meer kankergenen zijn eerst in de muis ontdekt en pas later bij kanker bij de mens gevonden. De muis blijkt dus een bruikbaar model om de rol van een gen in leukemie te bestuderen.

Als je dat weet, wat kunnen we dan nog meer leren van experimenten met muizen? Tegenwoordig is het voor onderzoekers relatief eenvoudig om in een muis een bepaald gen aan- of uit te zetten. Dat kunnen we op zo'n manier doen dat het gen alleen in beenmergstamcellen tot expressie komt. Dit hebben wij gedaan met EVI1 (Figuur 13). Tot onze verrassing vonden wij dat muizen met EVI1 in beenmergstamcellen geen leukemie ontwikkelden.



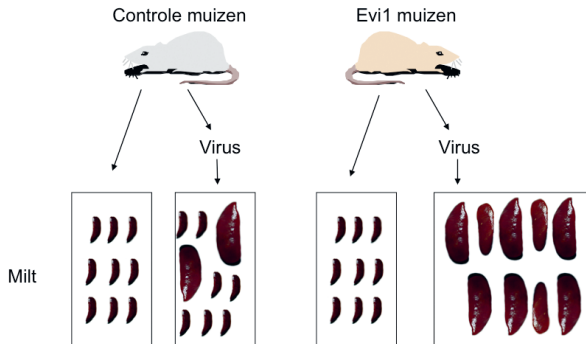
Figuur 12: Een mens is geen muis. Maar toch!



Figuur 13: EVI1 geïntroduceert in beenmergcellen van een muis veroorzaakt nog geen leukemie

Hoe kan dat? Wij vermoeden dat leukemie niet door één afwijking, maar door meerdere afwijkingen in het DNA van een onrijpe beenmergcel wordt veroorzaakt. De afwijking in EVI1 is er daar één van. We voerden het volgende experiment uit om deze hypothese te testen. We vergeleken de groep muizen waarin we het EVI1 gen in de beenmergcellen hadden aangebracht met een controlegroep zonder deze fout in het DNA. We wilden onderzoeken of muizen met EVI1 in beenmergcellen vatbaarder zijn om leukemie te ontwikkelen dan controlemuizen. Dit deden we door beide groepen muizen te injecteren met een virus (Figuur 14). Dit virus brengt willekeurig schade toe in het DNA van beenmergcellen. Muizen met leukemie kunnen in eerste instantie herkend worden aan een vergrote milt. Die blijkt dan helemaal vol te zitten met leukemiecellen. We vonden in ons experiment het volgende. De virusbehandelde muizen met EVI1 kregen veel vaker leukemie dan de virusbehandelde controlemuizen. De verklaring hiervoor is dat EVI1 aanzet tot leukemie, maar dat dit alleen gebeurt in combinatie met andere fouten in het DNA. Deze mutaties werden door het virus veroorzaakt. Welke mutaties dat zijn weten we nog niet. Dat willen we graag onderzoeken.

Bij de mens spelen virussen geen rol bij het ontstaan van leukemie. We weten wel zeker dat leukemie bij de mens ook wordt veroorzaakt door combinaties van genetische defecten. Ook bij patiënten met een hoge EVI1 expressie, al of niet met een chromosoom 3 breuk, spelen meerdere genetische afwijkingen een rol bij de ontwikkeling van leukemie. Met verder onderzoek willen we de betrokken genen in beeld krijgen. Dit



Figuur 14: Met virus behandelde EVI1 muizen krijgen vaker leukemie dan controle muizen

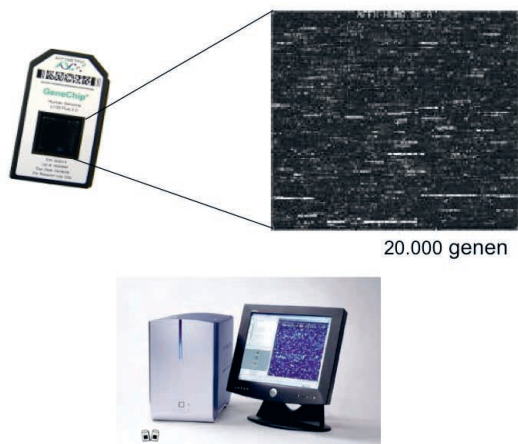
gaan we doen vanuit twee verschillende benaderingen. Ten eerste: in muismodellen gaan we de door het virus gemuteerde gencombinaties, die samen met EVI1 leukemie veroorzaken, opsporen. Dit kan met de huidige technologie relatief eenvoudig. Ten tweede: moderne technieken maken het mogelijk om bij leukemiepatiënten mutaties en afwijkende gencombinaties op te sporen. Ik zie dit als een belangrijke taak van mijn leerstoel.

Vraag 7: Ze kunnen toch al heel veel tegenwoordig?

Er is inderdaad in de afgelopen 10 jaar ontzettend veel veranderd. De tijd dat de wetenschapper onderzoek deed aan één gen ligt ver achter ons (Figuur 15). Tegenwoordig kunnen we met behulp van een zogenaamde gen-chip niet slechts één, maar alle 20.000



Figuur 15: Anno 1999: Twee moleculairbiologen kijken gebiologeerd naar één gen



20.000 genen

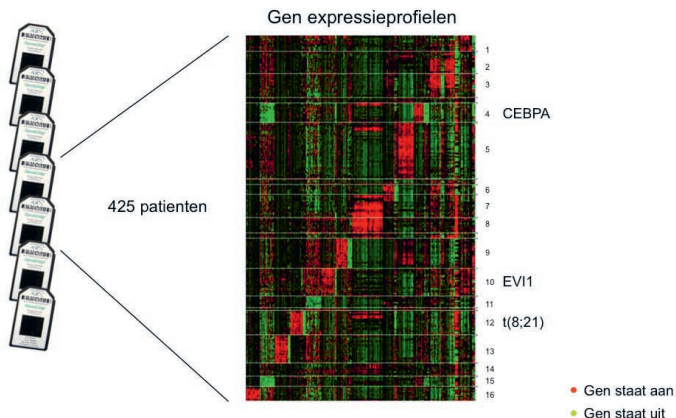
Figuur 16: Anno 2010: twintigduizend genen in beeld op een genchip

genen tegelijkertijd bestuderen (Figuur 16). Met deze techniek onderzoeken we welke combinaties van genen “aan” of “uit” staan in de cellen van een patiënt met leukemie. U begrijpt dat we dit niet meer met het blote oog of met een simpele test kunnen bepalen, maar dat we daarvoor nu meer geavanceerde meetapparatuur nodig hebben.

Het gebruik van deze techniek, die nog maar een paar jaar oud is, is nu al routine geworden. Bij elke leukemiepatiënt die binnenkomt in ons instituut, maar ook bij onze zusterfaculteiten in Nederland en België, wordt deze test standaard uitgevoerd om zo het gen-expressieprofiel: combinaties van genen die aan of uit staan, te bepalen.

De verwerking van deze gegevens van honderden leukemiepatiënten schreeuwt om informatici die deze data in verteerbare brokken voor onderzoekers kunnen ordenen. Deze rekenwonders noemen wij bio-informatici. De gen-chipanalyses hebben in de afgelopen jaren al veel nieuwe inzichten opgeleverd (Figuur 17):

- We kunnen leukemiepatiënten nu rangschikken op basis van gen-expressieprofielen in 16 verschillende groepen.
- Nieuwe leukemiesubtypen konden worden onderscheiden, die voorheen niet te traceren waren.
- We vonden dat de meeste patiënten met EVI1 eenzelfde gen-expressieprofiel hadden.
- Nu we de patiënten met EVI1 op basis van dit gen-expressieprofiel kunnen herkennen, kunnen we onderzoeken welke andere genen verstoord zijn.



Figuur 17: Gen-expressieprofielen van 1000 relevante genen bij 425 patiënten met leukemie

Dit is nog maar het begin van ontwikkelingen die zich in een razend tempo opvolgen. Met recent ontwikkelde apparatuur zijn we nu ook in staat om de immens complexe DNA-code bij de verschillende vormen van leukemie te kraken. Daarvoor zijn nu nog tientallen apparaten nodig die een week lang non-stop moeten draaien om alle gegevens van één patiënt boven water te krijgen. Binnenkort zal ook dit veel sneller en gemakkelijker gaan. De hoeveelheid gegevens en inzichten neemt daarmee in de komende jaren exponentieel toe.

We zijn in een interdisciplinair tijdperk beland. We kunnen niet meer zonder de bijdragen van goede programmeurs, informatici en statistici. Maar ook de inzichten die worden bijgedragen door celbiologen, biochemici, chemici, pathologen en artsen zijn noodzakelijk. Om aan de top van het wetenschappelijk speelveld te kunnen blijven meedraaien, is het van doorslaggevend belang dat afdelingen met verschillende disciplines elkaar versterken. Soms ontbreekt bepaalde kennis of expertise binnen de muren van onze eigen faculteit. Dan kan het vruchtbaar zijn om samenwerking aan te gaan met onderzoekers van andere instituten in binnen- of buitenland. Vaak leidt dat weer tot nieuwe kennis en expertise die onze eigen universiteit verrijken.

Geen competitie, maar samenwerking aangaan, dat is beste weg naar wetenschappelijk succes. Ons ego zal een beetje naar de achtergrond moeten. Delen is niet zwak maar sterk. Ik kan uit ervaring zeggen dat we daar als afdeling alleen maar rijker van worden. Het gaat uiteindelijk om het oplossen van een probleem: Leukemie.

Vraag 8: Moet je nu meer les gaan geven?

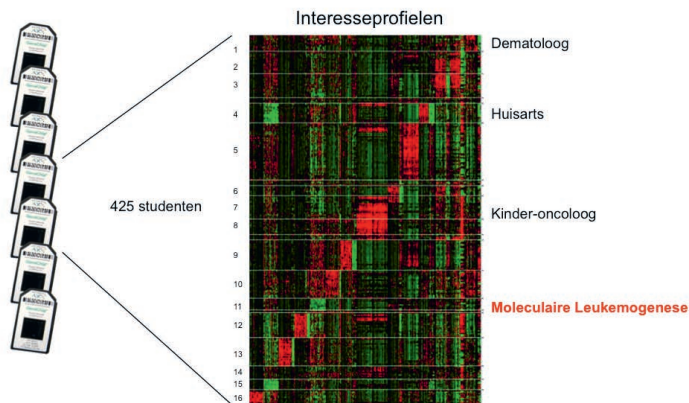
Deze vraag suggereert dat wetenschappelijk onderzoekers twee gescheiden taken hebben, namelijk onderzoek verrichten en lesgeven. Als je aan een wetenschapper vraagt naar zijn of haar onderwijstaken, wordt er meestal in percentages geantwoord, bijvoorbeeld 90% onderzoek en 10% onderwijs. Mijns inziens zijn deze twee taken onlosmakelijk met elkaar verbonden en is de verdeling onmogelijk in percentages uit te drukken. Goed onderwijs is aan de ene kant een voorwaarde voor toponderzoek. Aan de andere kant verrijkt goed onderzoek het onderwijs.

Door de snelheid waarmee nieuwe wetenschappelijke ontdekkingen worden gedaan, zijn studieboeken per definitie bij uitgifte al verouderd. De arts van morgen moet, in algemene zin, worden opgeleid met de meest recente inzichten. Ons onderwijs moet dus voortdurend worden aangepast aan de huidige stand van zaken. Een kanttekening die ik daarbij wil maken, is dat niet alles wat wij onderzoekers interessant vinden, relevant is voor de student geneeskunde. Met dit in gedachten, moeten wetenschappers elkaar met regelmaat de onderwijsspiegel voorhouden.

Voor toponderzoek kunnen we niet zonder de instroom van jonge veelbelovende onderzoekers. Wij zijn steeds op zoek naar talent dat na een universitaire opleiding een wetenschappelijke carrière ambieert. Een logische bron voor jong talent is in principe de poel van studenten van onze eigen Erasmus Universiteit. Ieder jaar beginnen hier meer dan 400 studenten aan hun opleiding geneeskunde. In algemene zin sluit geneeskundeonderwijs slechts deels aan op de wetenschappelijke programma's. Geneeskundestudenten aan onze universiteit worden nu eenmaal primair opgeleid tot arts en niet tot wetenschapper. Onze universiteit kent immers geen eigen faculteit Biomedische Wetenschappen.

Hoe vinden we dan toch talent met affiniteit voor wetenschappelijk onderzoek? Samenwerking met wetenschappelijke opleidingen aan andere universiteiten is een mogelijkheid. In Rotterdam hebben we goede ervaringen met jonge bio-informatici, opgeleid in Delft en Leiden, die promotieonderzoek doen op onze afdeling. Het verleiden van studenten van andere universiteiten met een biomedische achtergrond tot promotieonderzoek aan onze faculteit blijkt lastiger. Veelbelovende afgestudeerde studenten met een wetenschappelijke opleiding zetten meestal hun eerste stappen in het onderzoek aan de universiteit waar ze zijn opgeleid. Als alternatief hebben we in de afgelopen jaren een flinke toestroom van geschikte buitenlandse studenten gehad. Veel van hen zijn hiernaartoe gehaald dankzij de verschillende Master-programma's die het ErasmusMC biedt.

De ruim 400 geneeskundestudenten die jaarlijks starten aan de Erasmus Universiteit hebben ieder een eigen profiel (Figuur 18). Sommigen worden huisarts, anderen gaan



Figuur 18. Interesse profielen van 425 studenten studierend aan het Erasmus MC

zich specialiseren. Er zijn mogelijkheden te over. In deze pool van studenten bevinden zich ongetwijfeld ook talenten met het profiel van biomedisch onderzoeker. Ook studenten met het profiel “Moleculaire leukemogenese”? Ik denk het wel (Figuur 18).

De afgelopen jaren hebben we een aantal uitstekende onderzoekers uit deze pool weten binnen te halen. Zij leveren een belangrijke bijdrage aan het onderzoek op onze afdeling en sluiten dit onderzoek af met een promotie. De kwaliteit van deze proefschriften is van hetzelfde niveau als dat van promovendi opgeleid als wetenschapper (Figuur 19). Jonge mensen ooit begonnen aan een studie geneeskunde om arts te worden, maar waarbij wetenschappelijk onderzoek *in het bloed blijkt te zitten*. Ik durf zelfs te beweren dat deze, nu jonge onderzoekers, zich aan het begin van hun studie niet eens bewust waren van deze interesse.

Zij hadden **latent talent**. Evenals ik en mijn klasgenoten eerst niet beseften dat Natuurkunde wel een mooi en interessant vak is. We hadden andere interesses. Ons latente talent moest alleen nog “getriggered” worden. Onze “meester” wist bij ons de juiste snaar te raken. Dat vermogen hadden drie andere natuurkundeleraren niet.

Ingewikkelde materie eenvoudig en boeiend uitleggen is een kunst. Je verplaatsen in studenten en oprechte interesse in hen hebben is van essentieel belang om hun kwaliteiten naar boven te halen. Ik wil niet beweren dat we studenten alleen maar in de watten moeten leggen. Dit is een universitaire opleiding en er wordt van de studenten veel gevraagd om arts te kunnen worden. Met aanstekelijk onderwijs kunnen we **latent talent** van studenten die gekozen hebben om aan de Erasmus Universiteit te studeren, primair om arts te worden, toch activeren om te kiezen voor een wetenschappelijke carrière.



Figuur 19: Proefschriften voortgekomen uit onderzoek door moleculair-biologen en artsen

Hoe vissen we latent talent uit de studentenpoel? We kunnen ze laten bovendrijven, met aanstekelijk onderwijs. De Master-programma's bieden ons een mogelijkheid om met dit talent in contact te komen. Een nieuw initiatief, het "Minoren onderwijs", waarbij studenten in het derde jaar van hun studie een tienweeks onderwijs/onderzoeksprogramma naar keuze moeten volgen, lijkt een interessant alternatief om jong bloed te rekruteren.

Dankwoord

Ik ben bijna klaar. Maar voor ik ermee stop wil ik een aantal woorden van dank uitspreken.

Ten eerste wil ik het bestuur van de Daniel den Hoed Stichting en de Raad van Bestuur van de Erasmus Universiteit bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik wil in het bijzonder de decaan van onze faculteit, de hooggeleerde professor Huib Pols, bedanken voor zijn inzet bij de totstandkoming van de leerstoel “Moleculaire Leukemogenese”.

Hoogleraren en medeonderzoekers van deze universiteit, ik ben oprecht dankbaar voor jullie aanwezigheid en interesse. Het onderstreept mijn geloof dat samenwerken ons motto moet zijn. Samen staan we sterker. Om precies die reden vind ik het geweldig dat ik vandaag hoogleraren en onderzoekers van andere universitaire centra mag begroeten. In het bijzonder wil ik iedereen bedanken die in de HOVON studies actief zijn en altijd weer bereid waren tot samenwerking.

Hooggeleerde Löwenberg, beste Bob. Onze paden kruisten elkaar zevenentwintig jaar geleden. Ik belde je zomaar op naar aanleiding van een artikel in het Rotterdams Nieuwsblad. Compleet naïef meldde ik: “Ik ben Ruud Delwel, ik ben bijna afgestudeerd, heeft u een baan voor mij?” De volgende dag had ik een baan. Je weet het misschien niet eens meer, maar ik vind het nog altijd knap van mezelf. Bob, je bent altijd een enorm drijvende kracht geweest. Je bent beroemd en berucht om je vasthoudendheid. Het heeft onze afdeling ver gebracht. Jouw aanpak heeft veel vruchten afgeworpen. Ik ben erg blij dat ik deze rede kan houden nu je nog afdelingshoofd bent. Vanaf 1 januari ben je dat niet meer. Gelukkig kunnen we nog langer van je kwaliteiten gebruikmaken, want je blijft nog wel een poosje aan onze afdeling verbonden.

Hooggeleerde Touw, beste Ivo. Al even lang mijn collega en vaste “tussen de middag” wandelpartner. Er zijn weinig mensen wiens wetenschappelijke kwaliteiten ik zo hoog waardeer. De titel van mijn oratie past op jou. Ik zie uit naar nog vele jaren mooie wetenschap en naar interessante gesprekken, met de handjes op de rug in het park. Ik ben bang dat wij hier oud gaan worden.

Zeergeleerde Valk, beste Peter. Zeventien jaar geleden was je mijn eerste promovendus en nu ben je één van de pijlers van onze afdeling. Voor de moleculaire diagnostiek had onze afdeling zich geen beter persoon kunnen wensen. Maar weinig mensen zijn zo accuraat in de uitvoering en analyse van experimenten die van levensbelang kunnen zijn. Ik ben af en toe jaloers op je organisatietalent.

Peter en Ivo, ik zie ernaar uit om komend voorjaar op de racefiets de Ardennen weer eens onveilig te maken.

Hooggeleerde Sonneveld, beste Pieter, je gaat Bob Löwenberg opvolgen als afdelingshoofd. Dat is geen makkie. Je zal dit op je eigen manier doen en dat moet ook zo. Ik wens je veel succes.

Medewerkers van mijn eigen onderzoeksgroep. Door de jaren heen zijn dat er veel geweest. Het is onmogelijk om iedereen persoonlijk te benoemen. Zonder jullie zou ik hier weinig te vertellen hebben. Ik probeer hier vandaag de blits te maken, maar ik hoop dat jullie het gevoel hebben dat deze dag ook van jullie is. Vandaag samen genieten, maandag gaan we weer verder.

Alle medewerkers van de afdeling Hematologie op alle locaties, met elkaar vormen we een prachtig team. Onze afdeling is een geweldig voorbeeld van hoe klinici en wetenschappers elkaar kunnen aanvullen. Medewerkers van de transplantatiegroep, de moleculaire diagnostiek en de hema-cytologie: jullie bijdrage is van eminent belang. Kirsten, jij maakt echt de mooiste plaatjes.

“Meester”, bedankt dat ik ons verhaal mocht vertellen.

Pa en Ma Delwel, het geeft me een geweldig gevoel dat ik deze dag vandaag samen met jullie kan vieren.

Lieve Wilma,
mijn kinderen: Remon, Hessel, Ferdi, en Marit,
Charmila, Elodie, Linda en Denise, nu ook mijn kinderen,
en mijn schatten van kleinkinderen: Gilliano, Maghan, Lois, Enzo, Levi en Lisandra,

ik ben rijk.

Ik dank u voor uw aandacht.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0682-8

